

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

654

Année 1899

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Lundi 24 Juillet 1899, à 4 heures

PAR

Arthur de ARRUDA SAMPAIO

LE

TÉTANOS TRAUMATIQUE

SA SÉROTHÉRAPIE

(A propos d'un cas de cette maladie terminé par la guérison)

PRÉSIDENT : M. TILLAUX, professeur.

JUGES. { MM. LANNELONGUE, professeur.
HUMBERT, } agrégés.
POIRIER, }

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1899

654

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1899

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Lundi 24 Juillet 1899, à 1 heure

PAR

Arthur de ARRUDA SAMPAIO

LE

TÉTANOS TRAUMATIQUE

SA SÉROTHÉRAPIE

(A propos d'un cas de cette maladie terminé par la guérison)

PRÉSIDENT : M. TILLAUX, professeur.

MM. LANNELONGUE, professeur.

JUGES. }

HUMBERT, } agrégés.
POIRIER, }



PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1899

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen.. . . .	M. BROUARDEL.
	Professeurs.. . . .	MM.
Anatomie.. . . .		FARABEUF.
Physiologie.. . . .		CH. RICHET.
Physique médicale.. . . .		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.. . . .		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.. . . .		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.. . . .		BOUCHARD.
Pathologie médicale.. . . .		{ HUTINEL.
		{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.. . . .		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.. . . .		CORNIL.
Histologie.. . . .		MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.. . . .		TERRIER.
Pharmacologie et Matière médicale.. . . .		POUCHET.
Thérapeutique.. . . .		LANDOUZY.
Hygiène.. . . .		PROUST.
Médecine légale.. . . .		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.. . . .		BRISAUD.
Pathologie expérimentale et comparée.. . . .		CHANTEMESSE.
		{ POTAIN.
Clinique médicale.. . . .		{ JACCOUD.
		{ HAYEM.
		{ DIEULAFOY.
		{ GRANCHER.
Maladies des enfants.. . . .		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.. . . .		FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.. . . .		RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.. . . .		{ BERGER.
		{ DUPLAY.
Clinique chirurgicale.. . . .		{ LE DENTU.
		{ TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.. . . .		PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires.. . . .		GUYON.
Clinique d'accouchement.. . . .		{ BUDIN.
		{ PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	DESGREZ	LEJARS.	THIROLOIX.
ACHARD.	DUPRE.	LEPAGE.	THOINOT.
ALBARRAN.	FAURE.	MARFAN.	VAQUEZ.
ANDRE.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VARNIER.
BONNAIRE.	GILLES DE LA	MENETRIER.	WALLICH.
BROCA (AUG.).	TOURETTE.	MERY.	WALTHER.
BROCA (ANDRÉ).	HARTMANN.	ROGER.	WIDAL.
CHARRIN.	LANGLOIS.	SEBILEAU.	WURTZ.
CHASSEVANT.	LAUNOIS.	TEISSIER.	
PIERRE DELBET.	LEGUEU.	THIERY.	

Chef des Travaux anatomiques: M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

TÉMOIGNAGE DE MA PLUS TENDRE AFFECTION ET DE MA PLUS VIVE
RECONNAISSANCE

A MES FRÈRES

A MA BELLE-SŒUR

A MES NEVEUX

A TOUS MES PARENTS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR TILLAUX

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE A LA FACULTÉ DE PARIS
CHIRURGIEN DE LA CHARITÉ
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder l'étude du tétanos et de son traitement par les injections de sérum antitétanique qui fera l'objet de notre thèse inaugurale, nous sommes heureux d'avoir, suivant une douce tradition, l'occasion de remercier nos maîtres de l'Université de Paris de l'accueil aimable qu'ils nous ont fait et de l'enseignement qu'ils n'ont cessé de nous prodiguer avec un dévouement que nous ne saurions oublier.

Nous avons eu comme maîtres dans l'étude de la chirurgie, M. le P^r TILLAUX, MM. POLAILLON et PICQUÉ.

Nous avons étudié la médecine auprès de M. le P^r POTAIN, nous avons suivi également les leçons de M. le D^r DREYFUS-BRISAC et du regretté D^r CONSTANTIN PAUL.

M. MAYGRIER nous a initié à l'art des accouchements.

Avec M. MOIZARD, nous avons appris la clinique infantile.

Enfin, nous avons eu la bonne fortune de suivre l'enseignement de M. le P^r FOURNIER, à l'hôpital Saint-Louis. C'est à ce maître bienveillant que nous devons nos connaissances sur les maladies cutanées et syphilitiques.

Nous sommes heureux d'adresser nos remerciements bien sincères à tous ces maîtres.

INTRODUCTION

Ayant eu l'occasion d'observer dans le service de notre maître M. le Dr Picqué, chirurgien de la Pitié, un cas de tétanos qui a guéri sous l'influence d'injections sous-cutanées de sérum antitétanique associées au chloral, il nous a paru intéressant de faire quelques recherches sur l'efficacité du traitement de cette redoutable maladie par le sérum antitétanique.

Une chose nous a frappé tout particulièrement dans nos recherches : C'est que l'étude clinique du tétanos a marché parallèlement à son étude bactériologique, et ce n'est que de nos jours que l'on est arrivé à le dissocier de plusieurs maladies tétanisantes avec lesquelles il avait été confondu jusqu'à ce jour sous le nom de tétanos spontané.

Déjà en 1893, Boix (1) à propos d'une méningite tuberculeuse à forme tétanique disait : « Le tétanos est un véritable syndrome ; il y a lieu d'en rechercher la pathogénie dans chaque cas particulier et de se demander s'il y a eu absorption de virus tétanique, s'il s'agit de processus méningé ou si l'on a affaire à l'hystérie simulatrice qui souvent a occasionné des erreurs de diagnostic. Nous sommes prêt à croire que, parmi les cas de tétanos médical publiés surtout avant la découverte du bacille de Nicolaïer, il y a dû avoir de fausses étiquettes, et que certains,

(1) Boix. *Rev. de médecine*, 1893.

ceux qui ont guéri, étaient en réalité du tétanos hystérique ; d'autres, dont l'issue a été rapidement fatale, des cas de méningite tuberculeuse méconnue ».

Les conclusions de Boix sont manifestement insuffisantes, mais il a eu le mérite de montrer que la solution du problème du tétanos spontané devait être quelquefois cherchée en dehors du bacille de Nicolaïer.

M. Peyrot dans la séance de la société de chirurgie du 16 novembre 1898 attirait l'attention de la société sur la facilité des erreurs de diagnostic et en particulier sur la confusion du tétanos vrai dû au bacille de Nicolaïer avec la méningite cérébro-spinale.

L'étude de la distinction de ces deux affections a fait l'objet de la thèse du Dr Chailloux qui a bien mis en évidence et opposé les deux tableaux cliniques de ces maladies.

Les statistiques que l'on publiera maintenant sur le traitement du tétanos se trouveront plus exactes que celles qui ont paru les années précédentes, car on est arrivé à distinguer presque sûrement le vrai tétanos des pseudo-tétanos.

Nous ne voulons pas étudier ici ces pseudo-tétanos, nous nous bornerons dans un premier chapitre à faire un tableau symptomatologique du tétanos et dans un second chapitre nous résumerons ce qui a été fait sur le traitement de cette maladie par le sérum antitétanique. Enfin nous terminerons en publiant une série d'observations ayant rapport à ce traitement.

CHAPITRE PREMIER

CARACTÈRES CLINIQUES DU TÉTANOS TRAUMATIQUE

Le tétanos traumatique est toujours le résultat de l'inoculation du bacille de Nicolaïer. Ce bacille pénètre dans l'organisme par une plaie servant de porte d'entrée.

Mais il ne suffit pas, pour devenir tétanique, d'avoir une plaie souillée de spores ou de bacilles de Nicolaïer. Il faut à ce dernier des conditions favorisantes pour se développer. Les spores tétaniques pures et privées de toxine, ont dit Vaillard et Rouget, ne se développent pas dans le tissu sain. Lorsqu'on injecte une culture de bacille à un animal, il devient tétanique, non parce qu'on lui a inoculé des bacilles mais parce que la culture introduite contient assez de toxine, de poison déjà formé pour engendrer le tétanos. Si on chauffe les cultures de façon à détruire la toxine déjà formée, on peut en inoculer une grande quantité à un animal sans produire le tétanos.

Ces données, récemment mises en lumière, expliquent pourquoi, étant donné le grand nombre des plaies en rapport avec de la terre ou des organes dans lesquels on trouve le bacille du tétanos, cette maladie est relativement rare.

Nous devons ajouter que l'injection de la toxine tétanique donne le tétanos comme le bacille. L'expérience a été souvent faite sur les animaux. Deux fois, on a pu la vérifier sur l'homme. Dans l'un de ces cas, il s'agit de M. Nicolas, qui fut pris d'un tétanos grave quatre jours après s'être piqué l'éminence thénar avec la pointe d'une aiguille de seringue de Pravaz avec la-

quelle on venait d'injecter de la toxine à un cobaye. Le fait montre bien la quantité infinitésimale de toxine nécessaire à produire la maladie.

Quelle que soit la porte d'entrée, le tétanos, avant d'éclater, traverse une période d'incubation plus ou moins longue, dont la moyenne est chez l'homme de 5 à 11 jours. Cette période d'incubation variable est fatale, elle existe (plusieurs heures) même lorsqu'on injecte des toxines.

Sans vouloir insister sur les particularités de l'inoculation, nous remarquerons qu'elle se fait par presque tous les organes, sauf cependant par le tube digestif, qui n'absorberait pas la toxine tétanique. Ransom (1) a fait ingérer des doses 300,000 fois supérieures à la dose mortelle sans provoquer le tétanos. Carrière (2), de Lille, a introduit avec la sonde œsophagienne dans l'estomac de cobayes 40 à 50 centimètres cubes de toxine mortelle à 1 pour 100 de centimètre cube. Les cobayes ne moururent pas et ne furent pas immunisés. Pour lui, la toxine serait atténuée par la pancréature, les microbes intestinaux et les oxydases leucocytaires.

Symptomatologie. — On décrit actuellement plusieurs formes de tétanos :

1° La forme commune, consécutive à une plaie siégeant sur le territoire d'un des nerfs rachidiens.

2° La forme céphalique, décrite par Rose, consécutive à une plaie siégeant sur le territoire d'un des nerfs crâniens (plaie de la face du et crâne).

3° La forme splanchnique de M. Borrel, consécutive à une plaie siégeant sur le territoire du grand sympathique (utérus et annexes vessie, rein, testicules, plèvres, etc.)

Forme commune. — La forme commune est très facilement

(1) RANSOM. *Deut. med. Woch.*, fév. et mars 1898.

(2) CARRIÈRE. *Soc. de biologie*, 10 mars 1899.

réalisable chez les animaux par une injection sous-cutanée ou intra-musculaire du poison tétanique. Chez ces derniers, la contracture débute par les muscles de la région injectée. Pendant un certain temps, le membre qui a reçu la toxine est seul contracturé.

Puis la généralisation s'opère, commençant en général par le membre opposé pour remonter aux membres supérieurs et au tronc. On peut, avec une faible dose, limiter la contracture à un muscle.

Chez l'homme, le tétanos consécutif à une plaie débute toujours par le trismus, quelle que soit la région infectée. Ce trismus serait, d'après quelques auteurs (Klemm), précédé de phénomènes locaux qui sont d'ordinaire négligés. Notons pourtant que dans le cas de Nicolas, qui était un tétanos expérimental, la contracture débuta par le pouce, gagna le bras, le trismus vint ensuite.

Quoi qu'il en soit, les contractures s'étendent progressivement, aux muscles de la nuque, aux muscles du dos et à ceux des membres. Ces contractures sont permanentes et invincibles, elles s'exagèrent au moment des paroxysmes. Ces paroxysmes reviennent fréquemment, spontanés ou provoqués par la moindre cause, ils deviennent très douloureux deux ou trois jours après le début de la maladie. L'étude clinique de ces contractures a fait faire un grand progrès au diagnostic de la maladie, elle a permis, dans bien des cas, de la distinguer de la méningite cérébro-spinale. Dans cette dernière, le début est plus insidieux, dans les antécédents, on ne trouve pas de plaie, mais souvent un refroidissement remontant à 24 ou 48 heures. Souvent, le trismus est le phénomène initial, parfois cependant, les membres inférieurs sont pris les premiers.

Les contractures se généralisent très vite. La généralisation a lieu parfois en moins de 24 heures. Cette rapidité dans l'extension est un phénomène capital. De plus, on sait maintenant que dans la méningite cérébro-spinale, le trismus n'est pas en rapport avec l'intensité et la généralisation des contractures.

On peut souvent provoquer un écartement d'un centimètre entre les arcades dentaires. Quand le trismus est plus marqué, les masseters n'ont pas la rigidité que l'on devrait trouver avec un tel trismus. Les contractures des muscles de la nuque, du dos, des membres, peuvent être vaincues en déployant une certaine force variable avec les sujets; un caractère extrêmement important, ces contractures ne sont pas permanentes.

Rigide comme une planche à certains moments de la journée, le malade s'assoit sur son lit et mobilise ses membres quelques heures plus tard.

Nous avons insisté sur ces caractères qui ont, à l'heure actuelle, une grosse importance clinique.

La fièvre n'est pas fonction de la toxine tétanique; on ne l'observe pas dans le tétanos expérimental; elle manque souvent en clinique. Lorsqu'elle existe, elle n'est pas sujette à de grandes variations et ne présente pas de rémissions. Ordinairement elle apparaît à la fin de la maladie quand celle-ci doit se terminer par la mort. La température monte rapidement à 40°, 41°, 42° et plus. Ce n'est pas l'endroit ici d'exposer les diverses théories émises pour expliquer cette forme. Lorsqu'il s'agit de méningite cérébro-spinale, au contraire, il y a en général de la fièvre, dès le début, la température oscille entre 37°,5 et 38°,5.

Le pouls est souvent en rapport avec la température dans le tétanos. Parfois cependant, il y a dissociation. Le pouls devient rapide; quand il dépasse 120, il est d'ordinaire l'indice d'un pronostic grave.

La respiration, d'abord normale, devient courte et fréquente quand la mort doit survenir.

Forme céphalique. — La forme céphalique a été décrite par Rose (1); elle survient quand l'inoculation a eu lieu sur le territoire des nerfs crâniens. Son allure est spéciale.

(1) ROSE. *Deut. chirurg.* van Billroth. Lieferung 8. Stuttgart, 1897.

Expérimentalement MM. Roux et Borrel(1) ont pu reproduire cette forme en injectant de la toxine tétanique à des animaux.

Au point de vue clinique, le premier est une paralysie faciale, généralement du côté inoculé ; le trismus n'apparaît qu'ensuite et peut n'être d'abord qu'unilatéral. Ces phénomènes s'accompagnent souvent, non nécessairement de dysphagie ou d'hydrophobie. Les contractures se localisent d'habitude aux muscles innervés par les paires crâniennes ; elles se généralisent rarement. Les membres, le tronc sont absolument libres.

L'incubation de cette forme est d'ordinaire moins longue que celle du tétanos ordinaire. Son pronostic est un peu moins grave que celui des autres formes.

Forme splanchnique (2) (Borrel). — C'est la forme la plus rapide et la plus grave. Le plus commun des tétanos splanchniques est le tétanos utérin. L'inoculation a lieu à la suite d'un avortement, d'un curetage, d'une délivrance artificielle ou de toute autre opération sur l'utérus.

Cette forme se rencontre aussi à la suite des laparotomies, cures radicales de hernies, opération sur le testicule, blessures de l'urètre. La porte d'entrée pulmonaire, digestive ou ganglionnaire est beaucoup plus rare.

Le tétanos splanchnique diffère de la forme commune par ce caractère que ce sont les muscles de la déglutition et non ceux de la face qui sont pris les premiers.

Le mal de gorge et la dysphagie apparaissent d'abord et précèdent le trismus de quelques heures. Ils peuvent même être les seules symptômes pendant un jour ou deux et faire croire à une angine.

Chaque fois qu'on essaie d'introduire un aliment, même liquide dans la bouche, le malade suffoque et rejette cet aliment. Au moment des cris spasmodiques qui peuvent revenir

(1) ROUX et BORREL. *Ann. Inst. Pasteur*, 1898, p. 225.

(2) CHAILLOUX. *Thèse*, Paris, 1899. Tétanos a frigore.

fréquemment, il porte la main au-devant du larynx. La pression au niveau de cet organe peut provoquer une crise douloureuse. Après le trismus viennent les contractures des muscles de la nuque et du dos, contractures peu intenses dans la majorité des cas. Les membres sont libres et presque toujours fléchis.

Le facies est cyanosé et exprime l'anxiété, la respiration est courte et fréquente. Les accès de suffocation qui surviennent peuvent faire craindre l'asphyxie. Le pouls peu fréquent au début monte rapidement à 120 et au delà. La température monte également très vite, et la mort survient bientôt par asphyxie ou par syncope. La durée, d'ordinaire, ne dépasse pas 48 heures.

Nous avons essayé dans cette courte esquisse clinique, de donner un tableau succinct des formes du tétanos en montrant quels étaient ses principaux signes et en opposant ces signes à ceux de la méningite cérébro-spinale que l'on a fait pendant si longtemps rentrer dans le cadre du tétanos.

Pour arriver à un diagnostic sûr, il est un certain nombre de moyens que l'on a préconisés.

C'est d'abord l'examen du sang et du liquide céphalo-rachidien. Cet examen a pris une grande importance depuis quelque temps, il a permis souvent de retrouver le pneumocoque et d'affirmer dans ces cas le diagnostic de méningite cérébro-spinale.

Le Dr Marchoux (1) rapporte une épidémie de tétanos qui régnait au Sénégal. Il a pu, en recueillant du sang au niveau du pli du coude, isoler chez ses malades du pneumocoque pur. De la sorte, il a pu affirmer qu'il s'agissait de tétanos *a frigore*, et non de tétanos vrai. Dans d'autres cas, la ponction lombaire faite entre la quatrième et la cinquième vertèbre lombaire a donné issue à un liquide dans lequel la culture et l'inoculation à des souris a encore montré le pneumocoque.

(1) MARCHOUX. *Ann. Inst. Pasteur*, 1899.

Enfin, dans un cas rapporté dans la thèse de Chailloux, c'est par l'examen de l'expectoration du malade que le microscope a décelé la présence du pneumocoque permettant ainsi d'éliminer le tétanos traumatique.

Tous ces éléments de diagnostic ont leur importance étant donné la nécessité reconnue par tout le monde à l'heure actuelle d'agir vite.

On s'est demandé si, dans le but d'arriver à un diagnostic certain et rapide, on ne pourrait pas rencontrer dans le tétanos le phénomène de l'agglutination, le séro-diagnostic de Widal.

Au cas où l'agglutination du bacille de Nicolaïer par le sang d'un tétanique serait possible avant les contractures, il serait peut-être encore temps à ce moment d'injecter préventivement le sérum. Sabrazes et Rivierre avaient prétendu agglutiner avec le sang de tétaniques confirmés. Il suffirait de rechercher chez l'animal injecté avec de la toxine le moment d'apparition de cette propriété du sang (1).

MM. Courmant et Jullien (2) ont repris ces expériences et sont arrivés à cette conclusion qu'il fallait renoncer à cet espoir. Non seulement pendant l'incubation, mais même en plein tétanos confirmé, le sang de l'homme, de la souris, du chien, du lapin, etc., n'agglutinent jamais une culture de bacille de Nicolaïer. Le sérum de cheval normal agglutine dans une certaine mesure. Il n'y a donc pas de séro-diagnostic du tétanos par la recherche de l'agglutination.

(1) SALRAZÈS et RIVIERRE. *Soc. de biologie*, 26 juin 1897.

(2) COURMONT et JULLIEN. *Société de biologie*, 3 déc. 1898 ; — JULLIEN, *Thèse*, Lyon, 1898-1899.

CHAPITRE II

TRAITEMENT DU TÉTANOS

I

Nous n'avons pas en vue ici l'étude de tous les procédés de traitement du tétanos ; ils sont innombrables et leur description est classique dans les divers traités de chirurgie.

Nous n'aurons en vue que la sérothérapie de cette affection ; nous mentionnerons néanmoins les diverses précautions qui sont des adjuvants précieux de cette sérothérapie. Nous voudrions pourtant dire un mot ici de deux procédés récents qui ne sont pas encore classiques, et qui, au dire de leurs auteurs, seraient appelés à un grand avenir, il s'agit du traitement de Baccelli d'une part et de l'opothérapie du tétanos d'autre part.

1° *Traitement de Baccelli.* — Le traitement de Baccelli consiste à injecter sous la peau des tétaniques de l'acide phénique en solution à 2 ou 3 pour 100. Les injections sont pratiquées plusieurs fois par jour jusqu'à la fin du tétanos. Chaque injection contient de 0^{gr},03 à 0^{gr},04 d'acide phénique. La dose journalière est de 0^{gr},3 environ. Il est bon d'y associer quelques centigrammes de morphine et il faut surveiller les signes d'intoxication.

La dernière observation publiée sur ce mode de traitement que nous ayons rencontrée est celle de Ziengo (1).

Il s'agit d'un homme pris de tétanos quatre jours après une

(1) ZIENGO. *Gazetta degli ospedali e delle cliniche*, oct. 1898, n° 121.

fracture compliquée de l'avant-bras. Aux premiers accidents on institue le traitement de Baccelli comme nous l'indiquons plus haut ; on injecte de la sorte 978 centigrammes d'acide phénique en 27 jours. Dès le 3^e jour on notait une amélioration et le 23^e jour la guérison était obtenue.

Ce cas était le 32^e traité par cette méthode, et sur ces 32 cas il n'y a eu qu'un mort. Ces chiffres ont leur éloquence, si l'on considère que la mortalité générale dans le tétanos est de 70 pour 100.

2^o *Opothérapie du tétanos.* — Cette méthode de traitement est due à Wassermann et Takaki (1).

Cette méthode repose sur une expérience retentissante de Wassermann : on prend du cerveau de cobaye, on le pile ; on le mêle à 10 centimètres cubes d'eau salée ; 1 centimètre cube de cette émulsion mélangée avec de la toxine tétanique neutralise jusqu'à 40 doses mortelles et atténue 60 doses mortelles de celles-ci injectées à la souris. La substance nerveuse a rendu la toxine inoffensive.

Wassermann conclue de son expérience que l'antitoxine tétanique n'est autre chose que le produit de certaines parties dissoutes des cellules de la moelle ; donc une émulsion faite avec de la moelle normale doit neutraliser la toxine tétanique. D'expériences faites en ce sens, il arrive à conclure que la moelle et le cerveau des animaux normaux, non seulement neutralisent la toxine tétanique mais exercent encore une action immunisante et une action thérapeutique sur les animaux intoxiqués avec la toxine tétanique. Il est donc logique d'injecter cette substance nerveuse aux tétaniques puisqu'elle se combinera dans le sang avec la toxine tétanique avant que cette dernière ne porte son action sur le système nerveux central qui se trouve ainsi épargné.

Ce n'est pas le lieu de discuter ici l'expérience de Wassermann, pas plus que les conclusions qu'il en tire, disons pourtant

(1) WASSERMANN et TAKAKI. *Berlin. klin. Woch.*, 1898, n^o 5.

que pour Courmant et Doyan ces conclusions sont complètement exagérées.

Disons pourtant que cette méthode a été appliquée à la thérapeutique humaine du tétanos.

Krokiewicz (1) publie 2 cas de tétanos d'intensité moyenne traités par ce procédé. Dans ces 2 cas, la guérison a été obtenue.

On ne peut pas ici encore tirer des conclusions en faveur de ce traitement.

3° *Soins adjuvants de la sérothérapie.* — Nous indiquerons ici quelques précautions qui semblent aider la sérothérapie.

Le repos au lit dans une chambre obscure diminue l'excitabilité du système nerveux et supprime une foule de crises. On évitera d'impressionner le malade par un procédé quelconque.

L'excitabilité peut encore être diminuée par l'emploi du chloral et de la morphine. On peut le prescrire à la dose de 12 à 15 grammes par jour.

L'amputation du membre où siège la blessure a pu rendre de bien grands services. On sait en effet aujourd'hui que le bacille de Nicolaïer siège exclusivement dans la plaie, c'est là qu'il fabrique son poison qui se répand ensuite dans l'organisme. En supprimant le foyer on supprime la fabrique de toxine.

Les soins de propreté, l'antisepsie rigoureuse de la plaie, son ouverture large par débridement des anfractuosités est encore logique puisque le bacille de Nicolaïer est anaérobie, en le mettant à l'air on arrive à arrêter son développement.

Toutes ces précautions sont de la plus grande importance puisqu'elles s'opposent à la production de nouvelles doses de toxine. On voit qu'elles sont des adjuvants précieux du traitement spécifique qui nous reste à étudier.

TRAITEMENT SPÉCIFIQUE DU TÉTANOS

Historique. — Le traitement spécifique du tétanos est celui

(1) KROKIEWICZ. *Wien. klin. Woch.*, 25 août 1898.

qui s'adresse à la cause même de cette maladie, la détruit ou la neutralise et n'a d'efficacité contre aucune autre affection.

Les premières découvertes sur le traitement spécifique du tétanos datent des recherches de Behring et Kitasato (1) publiées en 1890.

Des travaux de ces auteurs se dégagent des conclusions d'un intérêt capital (2).

1° Les lapins vaccinés contre le tétanos résistent non seulement à l'inoculation du bacille vivant, mais aussi à l'injection de la toxine ;

2° Ce fait est dû non à une accoutumance de l'organisme à ce poison, mais à la destruction de la toxine dans leur corps : en effet, le sang et le sérum sanguin des lapins vaccinés mêlés, même en petite proportion, à la toxine tétanique en détruit l'effet, tandis que le sang des animaux non vaccinés ne possède pas cette propriété antitoxique ;

3° Cette propriété s'exerce non seulement in-vitro mais dans le corps des autres animaux ; si, en effet, on injecte le sérum de lapins vaccinés à des souris, elles deviennent réfractaires vis-à-vis du bacille ou de la toxine. Ce sérum jouirait même de propriétés curatives et guérirait des souris déjà atteintes de tétanos.

On peut avec Courmant ramener ces conclusions à la formule fondamentale suivante :

Lorsqu'un animal est vacciné contre le tétanos, son sang, mélangé à la toxine tétanique, neutralise les effets de celle-ci, injecté à l'animal neutre, il le rend réfractaire au tétanos ; injecté à l'animal tétanique, il le guérit. Les mêmes propriétés appartiennent au sérum du sang privé de tout élément cellulaire.

A la suite de ces recherches, les sérums antitoxiques étaient découverts.

Mais, pour avoir le sérum antitétanique, un grand problème

(1) BEHRING et KITASATO. *Deut. med. Woch.*, 1890, n° 49.

(2) LANDOUZY. *Sérothérapie*, p. 42.

se posait : Comment arriver à vacciner le lapin contre le tétanos ?

Behring et Kitasato étaient arrivés à ce résultat en injectant à cet animal des cultures complètes de bacille de Nicolaïer, suivies d'injections de trichlorure d'iode.

Cette méthode était peu pratique ; 40 pour 100 seulement des animaux survivaient.

Postérieurement, en 1892, Brieger, Kitasato et Wassermann ont vacciné la souris et le lapin en lui injectant des cultures mélangées à de l'extrait de thymus. Grâce à la présence de cet extrait en effet le microbe se développe incomplètement. Cette méthode n'était pas encore assez parfaite pour arriver à immuniser à coup sûr et sans danger les grands animaux nécessaires à une production considérable de sérum.

Vaillard (1) en 1891 avait montré que l'on vaccine plus commodément le lapin, le cobaye, le rat, en utilisant la culture filtrée, la toxine. Cette toxine en effet devient inoffensive, si on la chauffe à $+60^{\circ}$, $+55^{\circ}$, $+50^{\circ}$. On injecte dans le sang des doses massives de toxine préalablement chauffée, puis progressivement de la toxine active.

En 1892, Roux et Vaillard remplacent le chauffage de la toxine par l'addition d'iode. De l'eau iodée à 1/500 mélangée à son volume de toxine neutralise celle-ci pour le cobaye. Les premières injections à l'animal étaient donc faites avec de petites doses de toxine active, non chauffée, atténuée par l'iode. Cette pratique est devenue classique.

Le problème de la vaccination préventive se trouvait résolu.

En même temps, on vérifiait les autres termes des conclusions de Behring. Quelques jours après sa première communication, cet auteur était encore plus explicite. Une souris atteinte de tétanos généralisé et presque mourante est guérie par une injection intra-péritonéale de sang de lapin réfractaire.

L'année suivante, Tizzoni et Cattani (2) confirment les pro-

(1) VAILLARD. *Soc. de biologie*, 6 juin 1891.

(2) TIZZONI et CATTANI. *Archiv. ital. de biolog.*, 1891. In COURMANT.

priétés antitoxiques du sang des animaux immunisés, mais ne peuvent guérir le tétanos déclaré.

Vaillard arrive aux mêmes conclusions; il montre en outre que l'immunité qui suit les injections de sérum n'est pas durable; elle disparaît après quelques jours.

En août 1891, Kitasato affirme à nouveau au congrès de Londres le pouvoir curateur du sérum antitétanique sur des souris déjà contracturées.

Mais, en 1892, dans un nouveau mémoire, le même auteur est beaucoup moins affirmatif sur la guérison du tétanos confirmé; celles de ses expériences qui plaident en faveur du pouvoir curateur du sérum ne résistent pas à la critique.

Une des conclusions du mémoire de Behring et Kitasato étant donc fausse, le sérum ne guérit pas le tétanos confirmé.

En 1892, Vaillard montre que ce sérum est antitoxique et non bactéricide; son action préservatrice est due uniquement à la destruction du poison et non à la destruction du bacille.

En 1893, Roux et Vaillard (1) reprennent toute la question du sérum antitétanique. Ils montrent que le sérum est plus actif mélangé *in vitro* qu'injecté préventivement. Le cobaye qui reçoit 15,000 doses mortelles de toxine, mélangé *in vitro* à un volume égal de sérum, résiste. Cette quantité de sérum aurait été insuffisante pour vacciner le cobaye contre 15,000 doses mortelles.

L'immunité après injection de sérum est acquise immédiatement, mais ne dure que quelques jours.

Les conclusions de Roux et Vaillard sont formelles quant aux propriétés préventives et curatives du sérum. Ce sont celles que nous développerons plus loin: à savoir, que le sérum est efficace comme agent préventif du tétanos, mais qu'il n'agit pas comme agent curateur de cette maladie.

Préparation du sérum antitétanique. — C'est le cheval qui est

(1) ROUX et VAILLARD. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1893, p. 45. In COURMANT et DOYEN.

l'animal de choix pour la préparation de ce sérum, à cause de la grande quantité de sang qu'il peut fournir.

La première opération consiste à le vacciner.

Pour cela, on se sert de réserves de toxine. Les premières injections doivent se faire très prudemment. On injecte $1/8$, $1/4$ de centimètre cube de toxine mélangée à quelques gouttes de solution de Lugal. On augmente progressivement la dose en faisant une injection tous les quatre ou cinq jours.

Après quatre ou cinq injections, on commence à injecter de la toxine pure. On espace alors les injections de 9 jours environ. Lorsque le cheval a supporté sans accident trente ou quarante centimètres cubes de toxine, on peut augmenter la dose, et arriver à injecter en une seule fois 200 à 300 centimètres cubes de toxine très active, sans aucun inconvénient.

Au bout de quelques mois, le cheval est assez immunisé pour qu'on essaie son sérum. Le maintien de cette immunisation nécessite des précautions ; des injections fréquentes doivent être faites surtout avant les saignées.

Lorsque l'immunisation est suffisante, on saigne le cheval à la jugulaire. On recueille aseptiquement son sang. On sépare progressivement le sérum du caillot. Le sérum ainsi obtenu a un pouvoir antitoxique très puissant qui se maintient pendant des années.

II

SÉROTHÉRAPIE DU TÉTANOS CHEZ LES ANIMAUX.

Chez les animaux, où les expériences sont faciles à faire, on est depuis longtemps fixé sur la valeur de la sérothérapie dans le tétanos. On sait que cette méthode est merveilleuse, si on l'applique comme traitement préventif, mais qu'elle n'a pas encore donné de résultats sérieux dans les cas de tétanos déclaré.

M. Nocard (1) a merveilleusement mis en lumière ces deux points.

Dans une première communication à l'Académie de médecine, cet auteur a établi le traitement préventif du tétanos. Se basant sur ce fait connu que le tétanos du cheval est fréquent dans certaines régions, à la suite des traumatismes accidentels ou chirurgicaux, il a résolu de conseiller aux vétérinaires de ces régions de recourir à des injections préventives chez les chevaux ayant subi un traumatisme susceptible de provoquer chez eux l'apparition du tétanos.

Il a ainsi distribué dans le premier semestre de 1895 près de 1,800 flacons de 10 centimètres cubes de sérum.

Les injections étaient faites sous la peau de l'encolure, en arrière de l'épaule, le plus tôt possible après le traumatisme suspect accidentel ou opératoire; douze ou quinze jours après, on devait faire une seconde injection; chaque injection était de 10 centimètres cubes.

On a de la sorte inoculé préventivement 375 animaux, et aucun d'eux n'a pris le tétanos. Ce résultat brut ne serait pas probant, car beaucoup de vétérinaires ont fait un grand nombre d'opérations sans observer un seul cas de la maladie, s'il n'était accompagné de quelques observations indiquant les conditions dans lesquelles ont été faites les injections. Voici quelques faits intéressants rapportés par M. Nocard.

1° M. Picard de Sourdon a perdu, de 1891 à 1895, quinze chevaux tétaniques. Or, en 1895, il n'a perdu aucun cheval de cette maladie, car il a eu soin de les soumettre à des injections antitétaniques.

2° M. Coret d'Aubervilliers voit depuis 15 ans 30 à 40 cas de tétanos par an. Pendant le premier semestre de 1895, il a soumis à des injections antitétaniques 54 chevaux atteints de clous, piqûres, blessures, etc... aucun de ces animaux n'est devenu tétanique. Or, pendant le même semestre, M. Coret a été consulté

(1) NOCARD. *Bull. Acad. médecine*, 22 oct. 1895, 20 et 27 juillet 1897.

pour 7 chevaux atteints de tétanos, à la suite de traumatismes analogues et non soumis à des injections préventives. De plus, du 1^{er} août 1895 au 1^{er} juin 1897, ce même vétérinaire a soumis au traitement préventif 116 chevaux atteints de clous, piqûres, blessures aux membres, lésions particulièrement dangereuses au point de vue du tétanos. Un seul de ces animaux, traité cinq jours après le traumatisme, est devenu tétanique, mais le tétanos a été des plus bénins, il guérissait après 12 jours. En deux ans, M. Coret n'a perdu aucun des 116 chevaux injectés. Or, pendant le même temps, il a été appelé à visiter 15 chevaux atteints de tétanos à la suite de traumatismes analogues, mais non injectés primitivement. On peut donc affirmer que M. Coret a préservé du tétanos au moins 40 chevaux de sa clientèle.

3° Le 21 mai 1895, M. Gellez, vétérinaire à Carvin, demandait du sérum pour 49 agneaux récemment châtrés; 9 d'entre eux avaient déjà succombé au tétanos; une première injection de 5 centimètres cubes fut faite le 22 mai aux 40 survivants; 2 moururent le jour même, les 38 autres restèrent bien portants. La mortalité avait cessé dès le lendemain de l'injection.

4° M. Auvoxy châtre, le 15 avril 1897, 45 agneaux. Le 23 avril, trois meurent du tétanos; le 24, inoculation des 42 survivants; un seul meurt tétanique le 25.

5° A la porcherie du domaine d'Autour, on ne pouvait châtrer de porcelets, sans perdre du tétanos 10 à 12 pour 100 des opérés; depuis l'emploi du sérum, on a pu en châtrer 206 sans qu'aucun soit devenu tétanique.

De toutes ces observations et de beaucoup d'autres analogues, on est en droit de conclure que le sérum antitétanique employé préventivement chez les animaux est d'une efficacité absolue.

Mais si l'on passe du traitement préventif au traitement curatif de cette maladie, on arrive à des résultats diamétralement opposés. Employé comme agent curateur du tétanos chez les animaux ayant la maladie déclarée, il a toujours été inefficace. M. Nocard, dans ses communications à l'Académie de médecine, a bien mis ce point en lumière.

M. Nocard a dans ce but fait une série d'expériences très

simples, qui ont consisté essentiellement à injecter à plusieurs chevaux une dose de toxine tétanique suffisante pour tuer fatalement tous les chevaux inoculés; puis, certains de ces chevaux étant conservés comme témoins, les autres étaient soumis à des injections antitétaniques.

1^o Dans une première expérience, on présente le 14 mars à M. Nocard quatre chevaux qui ont reçu le 9 mars précédent 6 milligrammes de toxine sèche de l'Institut Pasteur. L'un d'eux est manifestement tétanique. Il servira de témoin. Les trois autres en ce moment commençaient à devenir un peu raides. Ils sont soumis tous les trois au traitement. L'un d'eux reçoit une injection de 10 grammes de sérum sec de l'Institut Pasteur, dissous dans de l'eau tiède et représentant 100 centimètres cubes de liquide. Les 2 autres reçoivent chacun 100 centimètres cubes de sérum liquide.

Ces quatre chevaux, dont trois avaient été soumis au traitement, sont morts. Deux d'entre eux sont morts le même jour que le témoin, le quatrième est mort trois jours plus tard.

M. Nocard a répété la même expérience avec de l'antitoxine sèche de la fabrique de Hœcchst, il est arrivé aux mêmes résultats. Trois chevaux sont tétanisés, deux d'entre eux sont soumis au traitement au début des accidents, le troisième étant laissé comme témoin. Les trois chevaux meurent.

On n'a pas obtenu de meilleurs résultats, alors que l'injection du sérum antitoxique était pratiquée 24 heures avant l'apparition des premiers symptômes. M. Nocard l'a démontré en faisant une injection intraveineuse d'une dose considérable de sérum antitétanique, 24 heures avant l'apparition des premiers symptômes du tétanos. Les animaux sont morts.

Dans une autre série d'expériences, M. Nocard a montré que si l'on intervient 48 heures avant l'apparition des premiers symptômes tétaniques, on a beaucoup de chance de sauver le patient; parfois même on évite l'apparition de tout symptôme tétanique. Mais il faut injecter de fortes doses et faire l'injection intraveineuse. Le 24 février 1897, ils font injecter 6 milligrammes de toxine sèche à deux chevaux.

Le 28 février, injection dans la jugulaire à l'un d'eux de 100 centimètres cubes de sérum antitétanique. Le 2 mars, le témoin est pris, il meurt le 4 mars. Le cheval injecté n'eut pas de tétanos.

La même expérience renouvelée donna le même résultat en faisant l'injection intraveineuse, elle fut négative lorsqu'on fit l'injection sous-cutanée dans les mêmes conditions.

Enfin, dans une dernière série d'expériences, M. Nocard a pu montrer la haute valeur préventive du sérum antitoxique : une très faible dose de sérum suffit à empêcher l'apparition du tétanos quand l'injection est faite même sous la peau peu de temps après que l'animal a reçu la dose de toxine toujours mortelle pour les témoins.

Le 9 mars, M. Nocard injecte à la peau de l'encolure de 14 chevaux 6 milligrammes de toxine.

De ces chevaux : 3 non traités sont conservés comme témoins et meurent du tétanos ;

Sept autres, traités soit au moment de l'apparition des accidents, soit 24 heures ou 48 heures auparavant, contractent également un tétanos mortel.

Les 4 derniers ont résisté grâce à un traitement moins tardif.

Cette dernière expérience, qui, en somme, résume toutes les précédentes, a été conduite d'une façon très sévère par M. Nocard. On peut en déduire que dans la pratique on aurait beaucoup de chances d'enrayer l'évolution du tétanos ou de l'empêcher d'apparaître, en intervenant même plusieurs jours après le traumatisme, mais il faut bien savoir que plus l'intervention est tardive, plus la dose de sérum à injecter doit être considérable.

De son étude expérimentale comme de son étude clinique, M. Nocard conclut que le traitement curatif du tétanos est encore à trouver, mais que son traitement préventif existe et a été scientifiquement démontré.

III

SÉROTHÉRAPIE DU TÉTANOS CHEZ L'HOMME.

Les résultats obtenus expérimentalement chez les animaux ne tardèrent pas à avoir un retentissement tel, que chez l'homme on tenta ce nouveau mode de traitement. Nous allons ici passer en revue les diverses méthodes employées et les résultats obtenus. Nous étudierons successivement :

- 1° La sérothérapie préventive chez l'homme ;
- 2° Le traitement curatif par les injections sous-cutanées de sérum ;
- 3° Le traitement par les injections intro-cérébrales.

Nous dirons enfin un mot des sensations d'injections dans la cavité sous-arachnoïdienne lombaire.

I^{re} Sérothérapie préventive chez l'homme.

Nous ne reviendrons pas ici sur les recherches qui ont amené les cliniciens à employer le sérum antitétanique comme moyen préventif du tétanos. Nous n'envisageons ici la question qu'au point de vue de ses applications cliniques.

M. le Dr Bazy, dans la séance de la *Société de Chirurgie* du 26 février 1897, s'exprimait ainsi : « Quand M. Nocard fit à l'Académie de médecine sa communication sur la sérothérapie préventive dans le tétanos, il indiqua que quelques chirurgiens avaient employé cette méthode et paraissaient en avoir retiré des avantages.

« Je suis un de ces chirurgiens, et c'est pour provoquer les communications de nos collègues que je vous fais part de mon expérience à ce sujet. » M. Bazy raconte ensuite comment, étant chirurgien de Bicêtre, il eut occasion en une année d'observer quatre cas de tétanos. Après avoir critiqué ces cas et montré

qu'ils ne pouvaient pas s'être produits dans son service, et qu'ils étaient nés dans un territoire tétanifère, sorte de terrain maudit comme on les a appelés, il fut frappé de leur nombre étant donnée la rareté de la maladie. C'est pour cela qu'il n'hésita pas à employer le traitement préventif à toutes les plaies qui se présentèrent dans son service.

Depuis cette époque, aucun cas nouveau de tétanos, bien que parmi les malades entrés dans son service, il ait remarqué beaucoup de plaies contuses, plaies par arrachement, plaies par écrasement, par coup de pied de cheval, plaies des extrémités, plaies de la tête, etc...

M. Bazy avait ainsi fait vingt-trois inoculations préventives. Deux de ces malades sont morts. Dans un cas, il s'agissait d'un vieillard qui s'était jeté volontairement sous les roues d'un tramway ; il avait eu le bras gauche écrasé et des fractures de côtés. Il est mort le lendemain.

Dans le second cas, c'était un homme de 28 ans entré pour une fracture compliquée du tibia, il est mort le troisième jour de delirium tremens.

Reste donc 21 cas qui auraient pu produire le tétanos et qui ne l'ont pas déterminé.

Les injections n'ont été suivies d'aucun accident local et jamais on n'a constaté de phénomènes généraux.

Ces injections sont donc innocentes. M. Bazy ajoute : « Dirai-je que le sérum a été préventif, je n'oserais, car il n'est pas démontré que même un seul des blessés qui l'ont reçu en injection eût pu être atteint de cette terrible maladie. Mais on reconnaîtra qu'il y a une singulière coïncidence entre les faits ».

Depuis la communication de M. Bazy, la question a fait de grands progrès et nous avons vu que l'action préventive du sérum antitétanique était devenue un fait rigoureusement scientifique basé sur des ententes de laboratoires, sur des expériences et des constatations cliniques faites sur les animaux. Aussi, de nos jours, les chirurgiens acceptent-ils cette idée et nous avons eu occasion, dans le courant de nos études, de voir nos maîtres faire systématiquement ces injections dans les cas de blessures

susceptibles de produire le tétanos et nous n'avons pas trouvé d'observations relatant qu'un malade chez qui cette mesure avait été appliquées ait contracté le tétanos.

La technique opératoire est des plus simples.

La région (cuisse ou paroi de l'abdomen) où l'injection doit être faite, est rendue aseptique avec le plus grand soin ; puis, on y injecte, avec une seringue de Roux, 10 centimètres cubes de sérum antitétanique préparé à l'Institut Pasteur.

Il va sans dire que la plaie est nettoyée et pansée avec le plus grand soin.

II° Sérothérapie chez l'homme dans les cas de tétanos confirmé

1° *Injectons sous-cutanées.*

Nous avons vu que chez les animaux la sérothérapie n'était pas curative des cas de tétanos confirmés ; disons de suite qu'il en est de même chez l'homme ; en effet, les cas de guérison publiés et attribués à cette méthode sont tous sujets à critique ; il s'agit presque certainement de cas qui auraient guéri spontanément. Cette pratique qui, théoriquement n'est pas bonne, doit pourtant être continuée, disent MM. Courmant et Doyan (1). Il est bien certain, en effet, que la toxine, sécrétée et utilisée à ce moment, s'est en assez grande quantité pour faire évoluer la maladie jusqu'à sa terminaison fatale ; contre cette toxine déjà fixée, combinée, utilisée en un mot, le sérum ne peut rien. Peut-être sera-t-il néanmoins utile contre de nouvelles doses de toxine fabriquées dans la plaie, ou contre la toxine encore circulante. La plaie bien nettoyée ne doit plus, il est vrai, fabriquer de toxine. On a vu cependant des tétanos, bénins en apparence, prendre subitement une gravité extrême, on a vu des rechutes. Le sérum injecté aussitôt que possible est peut-être

(1) COURMANT et DOYEN. Le Tétanos, 1899.

efficace contre ces retours offensifs de l'intoxication. La prudence conseille donc d'injecter, aussi rapidement qu'on le pourra, aux tétaniques du sérum antitoxique. On injectera 20 ou 40 centimètres cubes par jour de sérum d'activité moyenne pendant trois jours, sous la peau ou dans les muscles du flanc ou du dos ».

Cette raison donnée par MM. Courmant et Doyan, de la nécessité des injections dans le tétanos confirmé, semble parfaitement concluante ; c'est elle qui doit déterminer la sciatique. Il y a une seconde raison, c'est l'étude des observations, bien qu'elles soient très sujettes à la critique, où ce traitement a semblé donner quelques bons résultats.

Nous devons même ajouter que c'est à cette seconde raison que nous devons d'avoir choisi ce sujet de thèse inaugurale ; puisque nous voulons y publier un cas de tétanos guéri par des injections de sérum de l'Institut Pasteur.

M. le P^r Landouzy (1) a réuni dans leur ordre chronologique les principales publications relatant les résultats de ce traitement employés dans le tétanos déclaré. Nous lui empruntons ce résumé.

Kitasato (2) fut le premier qui tenta de guérir un tétanique à l'aide de sérum de lapin vacciné.

En 1892, Tizzoni et Cattani (3) possédaient, disaient-ils, sept cas de guérison obtenue à l'aide d'une poudre extraite du sérum de chien immunisé. L'antitoxine solide de Tizzoni et Cattani est encore employée en Italie et en Angleterre.

La même année, deux cas de tétanos furent traités sans succès dans le service du P^r Dieulafoy à l'aide du sérum préparé par Vaillard et Roux.

Ces deux auteurs ont traité par le sérum 7 individus tétaniques ; ils ont observé cinq morts et deux guérisons dont l'une dans le service de M. Barth.

(1) LANDOUZY. *Sérothérapie*, 1891, p. 263.

(2) KITASATO. *Deut. med. Woch.*, 1898.

(3) TIZZONI et CATTANI. In LANDOUZY, *loco citato*.

Von Haeker, Celli, Coretti, etc., se seraient servis avec succès de l'antitoxine de Tizzoni.

Hartenstein dit avoir eu sur le cheval des résultats non plus préventifs, mais curatifs en employant comme agent le sérum d'un cheval atteint de tétanos confirmé, au lieu du sérum d'un cheval immunisé. Il n'a encore opéré que sur deux cas et les deux cas se seraient terminés par la guérison.

En Angleterre, où l'on emploie presque exclusivement l'antitoxine soluble de Tizzoni, quelques cas de guérison ont été publiés par Mariott. Lacy Firth a au contraire employé ce sérum sans succès.

Fenwich publie le cas d'un forgeron chez qui il commença le traitement antitoxique 23 jours après le traumatisme et 13 jours après les premières manifestations tétaniques. Cet homme guérit après avoir reçu 15^{er},80 d'antitoxine.

Williamson aurait traité un cas suivi de mort. Gornall (1) cite un cas de guérison.

En 1898, la société de chirurgie a discuté la question, on y a rapporté plusieurs cas de guérison et de mort.

Enfin en 1899 cette société a été de nouveau appelée à discuter la question à propos d'abord d'un malade de M. Quénu et ensuite du malade dont nous relatons plus loin l'observation.

Ces deux malades ayant guéri sous l'influence du traitement antitétanique, on en a conclu non pas à l'action curatrice de la méthode, mais à la possibilité de guérison par les traitements divers des cas de tétanos chronique.

Malheureusement on n'a pas défini d'une façon ferme ce qu'il faut entendre par tétanos aigu et tétanos chronique. Cette destruction pour M. Quénu n'est pas bien établie.

Pour M. Tuffier, il y aurait cependant des signes permettant de distinguer le tétanos aigu, du tétanos chronique.

Quand le tétanos se déclare rapidement après le traumatisme, il est un fait constant, c'est qu'il est très grave. Au contraire,

(1) GORNALL et les auteurs précédents. In LANDOUZY, *loco citato*.

lorsqu'il ne survient que 10 ou 12 jours après une plaie, quelquefois déjà cicatrisée, il est moins grave et ce sont ces cas qui guérissent.

Pour M. Delorme la rapidité des symptômes fait la gravité du tétanos; les troubles respiratoires sont du plus mauvais pronostic.

On voit d'après cette rapide énumération qu'il est difficile jusqu'à ce jour de croire à l'efficacité réelle du sérum antitétanique dans les cas de tétanos confirmé. De plus dans presque toutes les observations que nous connaissons le traitement n'avait pas consisté uniquement dans l'emploi du sérum; il avait été associé à d'autres médicaments entre autres avec le chloral comme dans notre observation, c'est là un gros reproche à adresser aux conclusions que l'on pourrait tirer de ces cas.

Néanmoins pour les raisons que nous avons énumérées plus haut, nous croyons qu'il est utile de continuer l'emploi du sérum antitétanique dans les cas de tétanos confirmé.

Kœhler (1) a publié récemment la statistique de 96 cas de tétanos traités suivant la méthode des injections antitétaniques. Il a compté 63 guérisons (65,6 pour 100) et 33 décès, (34,4 pour 100). Ces cas sont loin d'être tous comparables, tant au point de vue de l'intensité de la rapidité de l'évolution qu'au point de vue de la façon dont ils ont été traités. Il lui semble cependant que les résultats obtenus sont meilleurs que ceux que l'on obtenait par les méthodes de traitement jusque-là classiques. L'amélioration de la statistique est surtout frappante pour ce qui est des cas dont l'évolution a été rapide et dans lesquels la maladie a fait son apparition après une courte incubation.

Ainsi, une statistique de Richter établie sur 224 cas avant l'introduction du sérum antitétanique dans la thérapeutique nous montre que lorsque les premiers symptômes se montraient

(1) KOEHLER. *Munch. med. Woch.*, n° 45 et 46. *Bull. médical*, 1898, p. 1141.

après une incubation inférieure à 10 jours, la mortalité s'élevait à 95,5 pour 100.

D'après la statistique de Kœhler la mortalité dans les cas à courte incubation n'est plus que de 43,8 pour 100, et elle s'abaisse à 18,5 pour 100 dans les cas où cette incubation est supérieure à 10 jours.

Il est très difficile, en se basant sur les observations, de dire jusqu'à quel jour de la maladie le traitement sera efficace.

Les auteurs, en effet, sont en complet désaccord à ce sujet. Cependant, de l'avis de Kœhler, le sérum antitétanique doit être employé de bonne heure à forte dose et à plusieurs reprises. Plus l'incubation aura été longue, et plus le malade aura de chance de guérir.

Nous avons voulu publier cet extrait de l'article de Kœhler, pour montrer que les statistiques allemandes ressemblent à celles publiées en France : toutefois il est évident qu'elles sont peu favorables à l'idée du pouvoir curateur du sérum antitétanique même dans les cas déclarés.

2° Injections intracérébrales de sérum antitétanique.

MM. Roux et Borrel (1) sont arrivés dans leur étude de la toxine à cette conclusion qu'elle a une affinité spéciale pour la cellule nerveuse sur laquelle elle vient se fixer un temps variable après l'injection. La cellule nerveuse n'a pas la même affinité pour l'antitoxine. Aussi l'antitoxine tétanique injectée aux animaux reste-telle dans le sang, tandis que la toxine en est extraite et fixée par les éléments nerveux. Le contre-poison n'arrive pas en contact avec le poison et les deux substances, pourtant si rapprochées, ne se rencontrent pas. Le sérum est efficace contre la toxine mise sous la peau, puisque la majeure partie de celle-ci passera par le sang, mais il est impuissant contre le poison arrivé déjà aux éléments nerveux.

(1) ROUX et BORREL. *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1898, p. 233.

C'est pourquoi dans le tétanos déclaré, il échoue si souvent. Au moment où on l'emploie, une partie de la toxine est déjà adhérente aux cellules nerveuses; l'antitoxine neutralise bien le poison qui circule encore, mais elle n'atteint pas celui qui est fixé aux éléments de la moelle épinière. Elle limite l'empoisonnement. Si celui-ci est trop avancé, la maladie suivra son cours, car la toxine diffusera la cellule nerveuse, en cellule nerveuse à l'abri de l'antidote.

S'il en est ainsi, ce n'est pas dans le sang des tétaniques qu'il faut accumuler l'antitoxine pour les guérir, il faut la mettre là même où progresse la toxine et préserver les portions vitales de la moelle avant qu'elles soient atteintes.

De là est venue l'idée de faire les injections intracérébrales de sérum antitoxique.

Voici les expériences sur lesquelles se sont basés MM. Roux et Borrel :

Si on injecte préventivement, sous la peau, du sérum antitétanique à des lapins, ils résistent comme on le sait à l'injection sous-cutanée de toxine. Si la toxine est introduite dans le cerveau, les symptômes se manifestent comme si les lapins n'avaient pas reçu antérieurement de sérum. Une petite hémorragie suffit à mettre dans le cerveau le sang antitoxique et la toxine en présence; l'animal reste alors indemne. L'antitoxine reste donc dans le sang et ne pénètre pas les éléments nerveux. D'où l'idée d'aller la chercher dans ces éléments et l'y combattre.

A 20 cobayes de 400 à 450 grammes, on injecte dans une patte postérieure une dose de toxine tétanique mortelle en 70 heures environ.

18 heures après, les cobayes ont tous de la raideur de la patte. A la vingt-quatrième heure, ils sont tétaniques.

Les cinq plus gros sont conservés comme témoins; les 15 autres sont divisés en 3 lots.

Un cobaye du premier lot reçoit, 24 heures après l'injection de toxine, 1 centimètre cube de sérum sous la peau. Aux 4 autres on donne, en pleine substance cérébrale, 4 gouttes du même sérum dans chaque hémisphère cérébral.

On agit de même avec les cobayes des 2^e et 3^e lots qui sont traités à la 28^e heure et à la 32^e heure.

Les résultats sont les suivants :

Les 5 cobayes témoins succombent de la 64^e à la 72^e heure.

Les 12 cobayes au sérum dans le cerveau ont leur tétanos arrêté. Les contractures restent limitées à une patte ou aux deux pattes postérieures, suivant l'heure de l'intervention. 1 mois après, les cobayes sont bien portants, mais les contractures persistent.

Sur 45 cobayes ainsi traités, 35 ont survécu, tandis que 2 seulement ont survécu sur 17 traités par de plus grande quantité de sérum sous la peau. 17 cobayes témoins sont morts.

Il ne suffit pas de donner l'antitoxine, disent MM. Roux et Borrel; il faut la mettre au bon endroit.

Très séduisante au point de vue théorique, rigoureuse quand on l'applique aux cobayes, comme nous venons de le voir; la méthode de Roux et Borrel a été appliquée à l'homme. Ce sont en effet les seules observations prises sur l'homme qui pouvaient donner la mesure de l'efficacité de cette méthode appliquée à la race humaine, car il était impossible d'appliquer fatalement à l'homme ce qui avait été observé chez le cobaye.

Actuellement, disent Courmant et Doyan, 24 cas humains ont été à notre connaissance traités par les injections intracérébrales de sérum antitétanique :

Six ont guéri, 18 sont morts.

La mortalité de ces 24 cas est donc de 75 pour 100, c'est-à-dire plutôt plus élevée que la mortalité moyenne du tétanos, qui est de 70 pour 100.

Nous publions la plupart de ces observations plus loin, nous ne les analyserons donc pas ici.

Courmant et Doyan ajoutent qu'il est impossible de conclure en faveur du traitement de Roux et Borrel; la plupart des succès ont trait, il est vrai, à des cas à pronostic grave, à évolution rapide.

Les 6 succès ne sont pas suffisants pour entraîner la convic-

tion. Il est cependant possible que le traitement ait contribué à leur heureuse issue.

Un fait important à noter est celui de l'innocuité presque complète de l'opération, de la tolérance du cerveau pour l'aiguille et le liquide si on ne lèse aucun vaisseau.

La technique opératoire est simple. On procède comme suit d'après M. Quénu : « On incise le cuir chevelu suivant une ligne courbe antéro-inférieure, longue de 4 centimètres et allant d'emblée jusqu'à l'os. Le centre de cette incision est situé sur le trajet d'une verticale passant par le bord antérieur de l'apophyse orbitaire externe, à 8 centimètres de celle-ci. Le petit lambeau curviligne est rapidement disséqué et détaché de l'os avec la rugine. On trépane alors avec une petite fraise. La dure-mère mise à nu est incisée. L'aiguille de la seringue est enfoncée à 5 ou 6 centimètres et l'injection est poussée lentement, goutte à goutte, à l'aide d'un piston à vis. Trois points de suture ferment la plaie cutanée ». On agit de même du côté opposé et on injecte ainsi dans chaque hémisphère 7 à 8 centimètres cubes de sérum réduit de moitié par évaporation.

La plus grande asepsie est naturellement de rigueur.

A côté de cette méthode d'injection intracérébrale, nous devons signaler les expériences de Sicard (1), qui injecte le sérum dans la cavité sous-arachnoïdienne lombaire. Il aurait de la sorte obtenu quelques résultats encourageants.

(1) SICARD. *Soc. de biologie*, 12 novembre 1898.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Tétanos traumatique. — Traitement par les injections de sérum antitétanique. — Guérison.

(Obs. personnelle, recueillie dans le service de M. D^r Picqué.)

Le nommé B..., Achille, âgé de 33 ans, menuisier, entre le 15 mai 1899, dans le service de M. le D^r Picqué, à la Pitié, salle Broca, présentant une contracture musculaire généralisée et très intense.

Rien à noter parmi les antécédents héréditaires ou personnels de ce malade.

Le malade qui est menuisier s'est enfoncé en travaillant une écharde sous l'ongle du pouce droit. La plaie qui en résulta ne fut l'objet d'aucun soin. Au bout de peu de jours son pouce était devenu très douloureux, et un peu de pus s'écoule par l'orifice de la plaie.

C'est exactement le onzième jour après cet accident qu'apparurent les premiers symptômes de la maladie pour laquelle il entre à l'hôpital. Elle débuta par de la difficulté à ouvrir la bouche et de la raideur de la nuque. Un médecin appelé fut frappé de cet état et demanda l'avis d'un confrère, tous deux furent d'avis qu'il s'agissait d'un cas de téτανos consécutif à la plaie du pouce ; on décida de l'envoyer à l'hôpital.

Il entre salle Broca, le soir, présentant une contracture généralisée très intense. Le malade est raide comme une planche, présente un léger degré d'opisthotonos. Le trismus n'est pas absolu, on peut obtenir un très léger écartement des deux maxillaires.

On ne réussit pas à vaincre cette contracture qui est permanente.

Des paroxysmes se déclarent chaque fois que l'on touche le malade ou qu'il est impressionné d'une façon quelconque par le bruit ou la lumière. Au moment de ces paroxysmes le trismus augmente ainsi que l'opisthotonos et le malade présente un faciès grimaçant caractéristique.

La température à son entrée est de 37°,5.

Le pouls bat à 80.

La respiration est normale.

Le malade est isolé dans une petite chambre.

Le lendemain on procède à l'ablation de son ongle et on trouve au-dessous l'écharde qui y était restée. La plaie est grattée, nettoyée, et un pansement humide à la liqueur de Van Swieten y est appliqué.

Dès ce jour on procède à une injection de sérum antitétanique préparé par l'Institut Pasteur ; 10 centimètres cubes de ce sérum sont injectés avec tous les soins antiseptiques ordinaires sous la peau de l'abdomen.

Cette injection est continuée pendant les 10 premiers jours, une autre est faite le onzième, une dernière le treizième jour.

Pendant cette période on administre en même temps de 4 à 10 grammes de chloral chaque jour.

Pendant les 9 premiers jours l'état est resté à peu près stationnaire. Le trismus n'est pas tellement marqué qu'on ne puisse faire prendre un peu de lait au malade. Mais bientôt les vomissements surviennent à chaque fois que le malade prend du lait. Pendant ce temps la température n'a pas dépassé 38°. Le pouls est resté à 80 ou au-dessous, la respiration continue à être normale.

Du neuvième au quatorzième jour l'état général ne se modifie pas beaucoup. Cependant le douzième jour la température monte le soir à 39°,2 pour redevenir normale le lendemain. Même chose se reproduit le surlendemain.

Mais à partir du quatorzième jour un mieux manifeste se produit. Les mouvements apparaissent aux membres inférieurs, les crises deviennent rares, et le malade peut fléchir un peu la tête.

Le 4 juin la guérison est complète et le malade peut sortir de l'hôpital.

OBSERVATION II

Tétanos guéri à la suite d'injection sous-cutanée de sérum antitétanique.

M. QUÉNU. — *Bull. Soc. chirurgie*, 7 juin 1899.)

Malade âgé de 69 ans, porteur d'un ulcère variqueux des deux jambes depuis 6 ans.

Infection tétanique manifestée pour la première fois le 1^{er} avril par la gêne de la mastication. Le 8 il entre dans le service de M. Quénu, présentant du trismus et de l'opisthotonos.

Température 36°,2.

Pouls 80.

Urines 450 grammes.

Les injections de sérum antitétanique furent commencées le 9 à la dose

de 10 centimètres cubes, et répétées les 10, 11 et 12 avril ; on y ajouta des lavements chloralés. Les plaies des jambes sont pansées à l'eau oxygénée.

Dès le 13 on supprime tout traitement, néanmoins le 20, on fit une nouvelle injection de 60 centimètres cubes de sérum antitétanique. Les contractures ont complètement cessé à la fin de la troisième semaine.

OBSERVATION III (résumée).

Tétanos traité par l'antitoxine. — Guérison.

(RIDGE. — *Britsh. med. Journal*, 1896, 12 septembre. — In Landouzy, Sérothérapie, p. 50.)

Jeune homme qui a la main droite arrachée, prise dans une roue d'engrenage. La peau fut arrachée entre les doigts et le pouce, les muscles furent contusionnés ; la plaie fut pansée à l'huile phéniquée. Le treizième jour le malade se plaint de raideur dans la mâchoire et de douleur dans le dos. On prescrit du chloral à haute dose. L'état alla d'abord en s'aggravant. Huit jours après l'apparition du premier symptôme tétanique, on suspendit le chloral et on injecta un gramme d'antitoxine de Hallen et Hanburg. On fit ainsi 13 injections en 6 jours. Au début, l'antitoxine ne parut avoir qu'une faible action ; puis on vit diminuer peu à peu la fréquence et l'intensité des crampes. La température descendit progressivement après avoir présenté de nombreuses oscillations ; la raideur musculaire disparut lentement. Le sommeil faisant complètement défaut on associa le chloral à l'antitoxine.

Sous l'influence de ce traitement le malade guérit.

OBSERVATION IV (résumée).

Tétanos traumatique, injection de sérum antitétanique. — Mort.

(BROCA. — *Société de chirurgie* 4 mars 1897).

D..., Victor, âgé de six ans et demi, entre à l'hôpital Trousseau, salle Denouvilliers, le 7 février 1896.

Il a été brûlé par un charbon ardent le 4 février à la jambe gauche ; avant son entrée à l'hôpital la plaie est pansée pendant trois jours avec du papier brouillard.

A son entrée à l'hôpital, la plaie est désinfectée, on y applique un pansement boriqué.

Le 10 février, en faisant boire l'enfant, l'infirmière remarque qu'il a de la difficulté à avaler. Cette dysphagie apparaît six jours après la brûlure.

A 9 heures du matin, le trismus existe, ainsi que la contracture des muscles de la nuque. Raideur de la colonne vertébrale.

Température 38°,2.

On donne à l'enfant 4 grammes de chloral.

Le soir à 6 heures, 12 heures après le début des accidents, injection sous-cutanée dans la région épigastrique de 15 grammes de sérum antitétanique.

Le lendemain la contracture est généralisée.

Chloral 4 grammes.

Nouvelle injection de sérum autitétanique.

La contracture persiste et le malade succombe à 3 heures de l'après-midi, trente-trois heures après le début des premiers accidents.

OBSERVATION V (résumée).

Tétanos traumatique. — Amputation de jambe ; injection de sérum antitétanique. — Guérison.

(QUÉNU. — *Société de chirurgie*, 4 mai 1898).

... camionneur, âgé de 37 ans, renversé par sa voiture chargée de 5,000 kilogrammes qui lui passe sur le pied droit. Malgré des pansements très soignés et une désinfection quotidienne de la plaie, cet homme fut pris de trismus le 20 octobre. Immédiatement on lui fit à la cuisse une injection de 20 centimètres cubes de sérum antitétanique ; morphine et chloral le soir.

Le lendemain, la contracture reste basse, mais la contracture gagne les muscles de la nuque et du dos.

Le 25, amputation de la jambe et nouvelle injection de sérum antitétanique.

Le soir, température 40° à 40°,6.

Les 25, 27, 28, 29, 30 et 31 octobre nouvelles injections ; la contracture continue, mais le malade sort de sa torpeur.

Le 10 novembre, la raideur du tronc et du cou a disparu, le trismus persiste.

Le 22 novembre le malade est guéri et peut, sans aucune difficulté, ouvrir la bouche.

OBSERVATION VI (résumée).

Sérum antitétanique dans un cas de tétanos traumatique. — Amputation du bras. — Guérison.

(MONOD. — *Société de chirurgie*, 11 mai 1898).

... Femme âgée de 55 ans, atteinte d'une luxation compliquée du poignet

chez qui une injection préventive avait été pratiquée à son entrée à l'hôpital.

La plaie infectée suppure, et le 14^e jour après l'accident des spasmes, apparurent dans le membre malade ainsi que de la raideur de la nuque.

L'amputation fut pratiquée 10 heures après le début des accidents, en même temps qu'était faite une nouvelle injection de sérum antitétanique. La malade guérit.

OBSERVATION VII (résumée).

Tétanos traumatique. Sérum antitétanique. — Guérison.

(SECHEGRAN. — Société de médecine de Toulouse, 11 mai 1898.)

Malade atteint d'une fracture de jambe compliquée: M. Sehegran pratique le débridement de la plaie qui permet de donner issue à un gros caillot de sang résultant d'une hémorragie secondaire.

Le 9^e jour après la fracture, apparition du trismus.

Désinfection du foyer.

Injection de 20 centimètres cubes de sérum.

Deux nouvelles injections les jours suivants.

Disparition des accidents, guérison complète.

OBSERVATION VIII (résumée).

Tétanos traumatique traité par le chloral à haute dose et les injections de sérum antitétanique. — Guérison.

(BOUSQUET, Soc. de chirurgie, 23 novembre 1898.)

Chap..., Jean, âgé de 40 ans, entre à l'hôpital de Clermont-Ferrand le 10 octobre 1898.

Le 27 septembre le malade s'était enfoncé une écharde sous l'ongle de l'auriculaire droit.

Le 5 octobre, il ressent une gêne dans les mouvements de la mâchoire, le soir même, il ne pouvait plus ouvrir la bouche.

Les jours suivants, la contracture s'étend.

Le 11, c'est-à-dire six jours après le début des accidents tétaniques, le malade reçoit une injection de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique.

L'ongle est arraché, la plaie pansée.

Chloral à haute dose.

Le 13, nouvelle injection de 20 centimètres cubes de sérum.

Chloral, 15 grammes.

Les crises vont en augmentant.

Le 16, nouvelle injection de 10 centimètres cubes de sérum.

Le 18, injection de 20 centimètres cubes.

Le 22, injection de 10 centimètres cubes.

Le 26, le malade est revenu. Injection de 20 centimètres cubes.

Le 29, nouvelle injection de 20 centimètres cubes.

Le 5 novembre, dernière injection de 10 centimètres cubes.

Pendant tout ce temps, on a continué le chloral en diminuant la dose.

Le 12 novembre, le malade sort de l'hôpital, il a eu encore un peu de raideur de la nuque, mais M. Bousquet considère la guérison comme complète.

OBSERVATION IX (résumée).

Tétanos traité par le sérum antitétanique. — Guérison.

(D. SIME, The Lancet, 23 septembre 1898.)

Jeune homme, 17 ans, tombe dans la cour d'une ferme le 2 juillet et se fait une plaie à l'éminence hypothénare droite. Cette plaie guérit vite.

11 jours après les accidents, il sent un peu de gêne des muscles de la mâchoire inférieure et de la difficulté à avaler.

Les jours suivants augmentation des symptômes.

Le 16, convulsions tétaniques généralisées.

Il reçut 10 centimètres cubes de sérum antitétanique les 20, 21 et 22 juillet.

Le 25, il était beaucoup mieux.

Le 1^{er} août, il était guéri.

CONCLUSIONS

I. — Le tétanos traumatique doit être séparé de la méningite cérébro-spinale épidémique appelée encore tétanos à frigore, due la plupart du temps au pneumocoque. Le diagnostic de ces deux affections peut être fait plus facilement de nos jours grâce à la connaissance plus complète de leur symptomatologie et de leur bactériologie.

II. — Les anciens traitements du tétanos traumatique sont purement palliatifs, cependant plusieurs d'entre eux sont des adjuvants précieux de la sérothérapie de cette affection.

III. — Le traitement de Baccelli (injections sous-cutanées d'acide phénique), qui semble avoir donné de brillants résultats dans les 32 cas qui ont été publiés, ne saurait être encore érigé en méthode.

IV. — L'apothérapie du tétanos (injection de substance cérébrale d'après la méthode de Wassermann) ne peut non plus être érigée en méthode systématique de traitement.

V. — La sérothérapie du tétanos est de nos jours le seul traitement spécifique de cette affection.

VI. — Chez les animaux, la sérothérapie donne des résultats incontestables comme traitement préventif, à condition d'être appliquée plus de 48 heures avant l'apparition des premiers symptômes.

Comme traitement curateur dans les cas de tétanos déclaré elle n'a pas jusqu'à ce jour donné de résultats.

VII. — Chez l'homme, les résultats sont les mêmes que chez les animaux. Cependant, il y a lieu de continuer à appliquer cette méthode même dans les cas de tétanos déclaré.

VIII. — Les injections intracérébrales ne peuvent pas encore être jugées aujourd'hui. Théoriquement, elles représentent un mode de traitement logique et rationnel. La clinique n'a pas encore vérifié ces données théoriques.

VU :
Le doyen,
P. BROUARDEL.

VU :
Le président de thèse,
TILLAUX.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE

- BOIX. — Forme tétanique de la tuberculose méningée de l'adulte. *Revue de méd.*, 1893.
- BOUDAUT. — Tétanos et sérothérapie. *Thèse*, Paris, 1896.
- BOULET. — *Thèse*, Paris, 1879.
- BÈHRING et KITASATO. — *Deut. med. Woch.*, 1890, n° 49.
- BEHRING. — *Deut. med. Woch.*, 1890, n° 50.
- BORDET. — *Ann. Inst. Past.*, avril 1896. Agglutination du bacille de Nicolaïer.
- BENSAUDE. — *Thèse*, Paris, 1897.
- BAZY. — *Soc. de chig.*, 26 février 1897.
- CARBONE et PERRERO. — Étiologie du tétanos rhumatismal. *Acad. de méd. de Turin*, 1895.
- CARRIÈRE. — *Soc. de biol.*, 10 mars 1899.
- CHAILLOUX. — *Thèse*, Paris, 1899. Le tétanos à frigore.
- COURMANT et DOYAN. — Le tétanos, 1899.
- Marche des contractures dans le tétanos expérimental chez les solipèdes. *Soc. de biol.*, 1892.
- CRISAFULLY. — *Riforma medica*, 1894.
- DRAPPIER. — Un cas de tétanos puerpéral, *Journ. méd.*, Lille, 1895.
- JULIEN. — *Thèse*, Lyon, 1898-99. Agglutination dans le tétanos.
- JABOULAY. — *Lyon médical*, 1898, p. 71 et 377.
- KROKIEWICZ. — Deux cas de tétanos traités par l'opothérapie. *Wien. klin. Woch.*, 25 août 1898.
- KOEHLER. — *Munch. med. Woch.*, nos 45 et 46. Statistique de 96 cas de tétanos traités par le sérum antitétanique.
- LANDOUZY. — Sérothérapie. Paris, 1898.
- MARCHOUX. — *Ann. Inst. Pasteur*, mars 1899.
- NOCARD. — *Bull. Acad. méd.*, 22 octobre 1895, 20 et 27 juillet 1897.
- NICOLAS. — *Soc. de biol.*, octobre 1895.
- PEYROT. — *Soc. de chirurgie*, 22 novembre 1898.
- PICQUÉ. — *Soc. de chirurgie*, 19 mai 1899.
- QUÉNU. — *Soc. de chirurgie*, novembre 1898.
- *Soc. de chirurgie*, mai 1899.

- RANSOM. — Action de la toxine tétanique introduite dans le tube digestif.
Deut. med. Woch., 24 février 1898.
- RAYMOND. — Dict. des sciences médicales.
- ROUX et BORREL. — *Ann. Inst. Pasteur*, avril 1898.
- ROUX et VAILLARD. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1893, p. 65.
- ROSE. — Des starrkrampf beim Menschen. *Deut. cher. Van Billroth, Lieferung*, 8. Stuttgart, 1897.
- SICARD. — *Soc. de biol.*, 12 novembre 1898.
- SIME. — *The Lancet*, 1898, p. 794.
- SABRAZES et RIVIÈRE. — *Soc. de biol.*, 6 juin 1897.
- TIZZONI et CATTANI. — *Ac. It. de biol.*, mars 1891.
- VAILLARD et ROUGET. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1892.
- WASSERMANN et TAKAKI. — *Berlin. Klin. Woch.*, 1898, n° 5.
- ZIENGO. — Deux cas de tétanos guéris par le traitement de Baccelli. *Gaz. ol. osp. el delle Clin.*, octobre 1898, n° 121.
-



CHARTRES. — IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT